

A NOSSA REGRA DE OURO NA DOENÇA DE BEHÇET: TRATAR A MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

Cláudia Ferrão¹, Isabel Almeida³, António Marinho², Carlos Vasconcelos⁵, João Araújo Correia⁴

RESUMO

A Doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica que pode ser definida na fronteira entre a doença autoimune e autoinflamatória. A sua etiopatogenia ainda não é completamente conhecida, embora saibamos que contribuem factores genéticos (Antígenos de Histocompatibilidade/HLA, por exemplo) e ambientais (maior prevalência em zonas específicas do globo). Há células implicadas no processo patológico (neutrófilos, macrófagos, linfócitos T reguladores) e outros componentes (factor de necrose tumoral/ TNF, interleucinas) do sistema imune. As formas clínicas da DB são muito variadas, quer na gravidade, quer nos órgãos atingidos: Behçet Mucocutâneo, Behçet Ocular, Vasculobehçet, Neurobehçet, Behçet Intestinal, Behçet Cardíaco. Independentemente dos mecanismos imuno-inflamatórios subjacentes às diversas apresentações clínicas, a terapêutica tem de ser adaptada a cada uma delas. A nossa série de DB, coligida ao longo de 20 anos, é representativa de todo o espectro clínico de DB e consideramos útil fazer uma resenha atual da terapêutica indicada, caldeando os dados da literatura, com a nossa experiência.

PALAVRAS-CHAVE: BEHÇET, TRATAMENTO, MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

OUR GOLDEN RULE IN BEHÇET'S DISEASE: TREATING THE CLINICAL MANIFESTATION

ABSTRACT

Behçet's Disease (BD) is a systemic vasculitis, which can be defined as the frontier between the autoimmune and the auto inflammatory disease. Its etiopathogenesis is still not fully identified, although it is known about the contribution of genetic (MHC Class I association) and environmental factors (higher incidence in specific regions of the globe). There are cells implicated in the pathologic process (neutrophils, macrophages, T regulatory lymphocytes) and other components (tumour necrosis factor/ TNF, interleukins) of the immune system. The clinical manifestations of BD are very heterogeneous, both in severity and in the affected organs: Mucocutaneous Behçet, Ocular Behçet, Vasculobehçet, Neurobehçet, Intestinal Behçet, Cardiac Behçet. Independently of the immune-inflammatory mechanisms in each of the clinical manifestations, the therapeutic must be adapted to each one of them. Our cohort of BD, collected throughout 20 years, is representative of all the clinical spectrum of BD, and we consider it useful to revisit the therapeutic indications, comparing the data from the literature with our clinical experience.

KEY-WORDS: BEHÇET, TREATMENT, CLINICAL MANIFESTATION

DATA DE RECEPÇÃO / RECEPTION DATE: 03-01-2014 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 07-04-2014

INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é pouco frequente em Portugal e por isso não é muitas vezes diagnosticada. Apresenta-se com formas clínicas muito variadas, que têm níveis de gravidade muito diferentes. A terapêutica a utilizar depende da manifestação clínica e vai desde o simples tratamento tópico (Behçet mucocutâneo) à imunossupressão profunda (Neurobehçet ou Vasculobehçet). Existem poucos estudos randomizados sobre a eficácia das drogas sendo a maioria observacionais^{1,2,3}. As poucas orientações terapêuticas que existem colidem, não raras vezes, com a prática dos centros. Ao longo de 20 anos, coligimos uma série de 145 doentes com DB e podemos ter a experiência no tratamento de quase todas as formas da doença (excepto Cardiobehçet). Consideramos que seria útil fazer este trabalho, como contributo para um maior reconhecimento e melhor tratamento da DB.

EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA NA DOENÇA DE BEHÇET

A DB é muito prevalente na chamada “Rota da Seda”, que se estende da Ásia à bacia do Mediterrâneo, atingindo os 10/100.000 no Japão, 80/100.000 no Irão ou 370/100.000 na Turquia⁴. Na América do

Norte, no Norte da Europa, nos Estados Unidos da América, no Reino Unido ou na Alemanha não ultrapassa os 0,6/100.000^{4,5}.

A Genética tem um papel importante na DB, nomeadamente o Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) da Classe I, em especial o alelo B51⁴. A importância do factor genético é reforçada pela constatação em estudos realizados na Turquia, em que a taxa de risco para DB em gémeos homozigóticos se situa entre os 11,4 e 52,5%⁴.

Há uma predominância do sexo masculino na DB, que pode atingir uma relação de 7:1, mas que é muito menos evidente noutros estudos^{4,5}. A DB declara-se na 3ª ou 4ª década de vida, sendo rara em crianças ou em adultos com mais de 50 anos⁷.

A associação de predisposição genética a um “trigger” ambiental é a teoria mais aceite para o aparecimento da DB. Nos doentes susceptíveis, uma reação inflamatória produzida por agentes infecciosos (Herpes Simplex ou Streptococcus) ou autoantígenos (HSP – Heat Shock Proteins) viria a perpetuar-se^{5,6,7}. As doenças autoinflamatórias são caracterizadas por ataques idiopáticos de inflamação sistêmica, sem que se conheça um antígeno ou anticorpo específico da resposta imune^{6,7}. As alterações da coagulação e a hiperatividade das plaquetas, bem como a formação de complexos plaqueta/neutrófilo, poderão ser determinantes para a lesão do endotélio vascular, favorecendo a ocorrência de

1. DEPARTAMENTO DE MEDICINA, HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO - CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

2. DEPARTAMENTO DE MEDICINA E UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA, HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO - CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

3. UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA, HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO - CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

4. DEPARTAMENTO DE MEDICINA E UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA, HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO - CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

5. SERVIÇO DE MEDICINA INTERNA, UNIDADE DE IMUNOLOGIA CLÍNICA, HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO - CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

FIGURA 1
DISTRIBUIÇÃO DOS VÁRIOS TIPOS DE
DOENÇA DE BEHÇET OBSERVADOS NA
CONSULTA EXTERNA

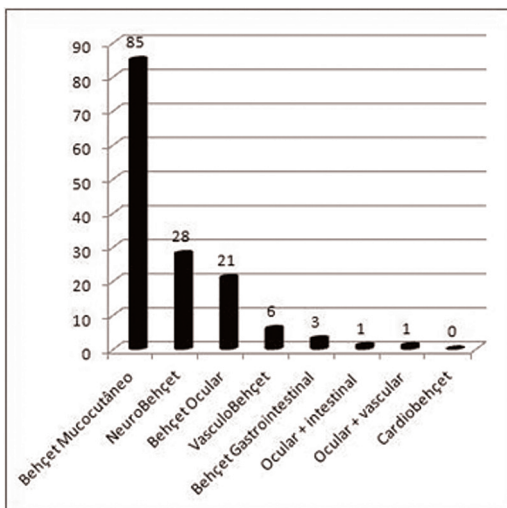


Figura 1- Distribuição dos vários tipos de Doença de Behçet observados na Consulta Externa

FIGURA 2
FÁRMACOS UTILIZADOS NO BEHÇET
MUCOCUTÂNEO NO CENTRO HOSPITALAR
DO PORTO (CONSULTA EXTERNA DE
DOENÇAS AUTO-IMUNES)

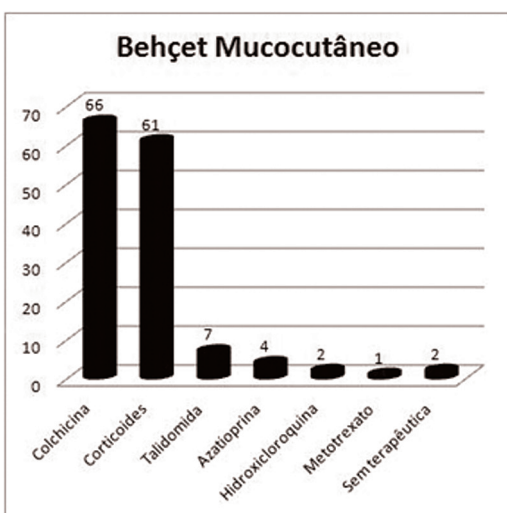


Figura 2 – Fármacos utilizados no Behçet Mucocutâneo no Centro Hospitalar do Porto (Consulta Externa de Doenças Auto-Imunes)

fenómenos trombóticos, inflamatórios ou aneurismáticos⁶.

Sob o ponto de vista anatomopatológico, a DB é uma vasculite sistêmica, que se distingue das outras por atingir artérias e veias, de quaisquer calibres⁸. A histologia mostra uma vasculite com presença notória de neutrófilos.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE BEHÇET

O diagnóstico de DB é clínico, não havendo qualquer exame analítico, imagiológico ou histológico patognomônico. As lesões mucocutâneas, habitualmente presentes logo no início da DB, são manifestações características da doença (úlceras orais e genitais, pseudofoliculite, eritema nodoso), que em conjunto com as lesões oculares e articulares representam os sinais mais frequentes das séries publicadas⁵.

Os critérios das classificações propostas pelo International Study Group (ISG)⁹ e a revisão de Lisboa

em 2006 deram origem ao International Criteria Behçet Disease (ICBD). O ISG define como diagnóstico o “score” de 3 pontos, sendo obrigatório a úlcera oral (1 ponto), associada a 2 outros sinais: úlcera genital recorrente, lesão ocular, lesão de pele ou teste de Patergia positivo. No ICBD, o diagnóstico de BD exige 4 ou + pontos, atribuindo 2 pontos às lesões oculares, à aftose oral e à aftose genital, enquanto as lesões da pele, o envolvimento do Sistema Nervoso Central, as manifestações cutâneas e o teste de Patergia positivo, contam 1 ponto cada. O ICBD demonstrou manter o mesmo nível de especificidade no diagnóstico em relação à ISG (92,1%/95,9%), com um aumento notável da sensibilidade (93,9%/81,2%)⁸.

BREVE DESCRIÇÃO DA NOSSA SÉRIE DE DB - TIPOS DE DB E TERAPÊUTICAS UTILIZADAS

Ao longo de cerca de 20 anos, pudemos coligir na Consulta Externa de Doenças Autoimunes, da Unidade de Imunologia Clínica do Hospital Santo António / Centro Hospitalar do Porto, um total de 145 doentes com DB, 97 mulheres e 48 homens, com uma idade média no diagnóstico de 33,7 anos. Na Fig. 1 podemos ver os vários tipos de DB em que estão divididos. Nas figs subsequentes 2,3 e 4 registamos as terapêuticas utilizadas nos doentes com DB apenas com manifestações mucocutâneas (n=85), nos casos de Neurobehçet (n=28) e nos doentes com Behçet Ocular (n=21), respetivamente.

Nos sete casos de Vasculobehçet, um deles associado a Behçet ocular, os fármacos utilizados foram: corticoides (n=7); colchicina (n=4); clorambucil (n=2); azatioprina (n=2); antiagregação (n=1) e hipocoagulação (n=1).

Nos quatro casos de Behçet Intestinal, um deles associado a Behçet Ocular, as drogas utilizadas foram: corticoides (n=2); mesalazina (n=1); ciclosporina (n=1) e Infliximab (n=1).

PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE BEHÇET

Embora tenham ocorrido avanços significativos na terapêutica de DB, fruto do melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, a cura não é um objectivo da estratégia terapêutica.

O objectivo do tratamento é a prevenção do dano irreversível do órgão, especialmente na fase precoce e ativa da DB, sendo dirigido à manifestação clínica⁵. Têm sido publicadas recomendações para o

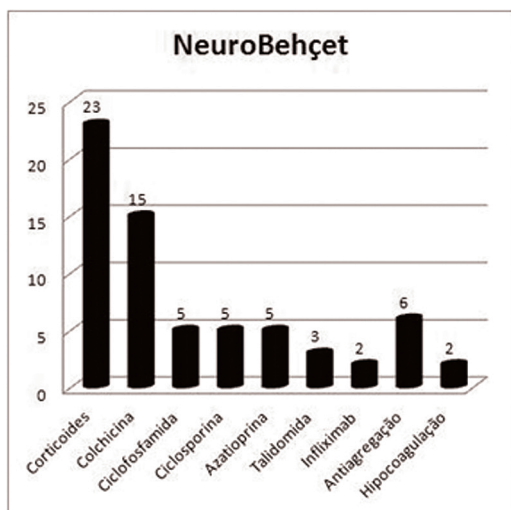


Figura 3- Fármacos utilizados no NeuroBehçet no Centro Hospitalar do Porto (Consulta Externa de Doenças Auto-Imunes)

FIGURA 3 FÁRMACOS UTILIZADOS NO NEUROBEHÇET NO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CONSULTA EXTERNA DE DOENÇAS AUTO-IMUNES)

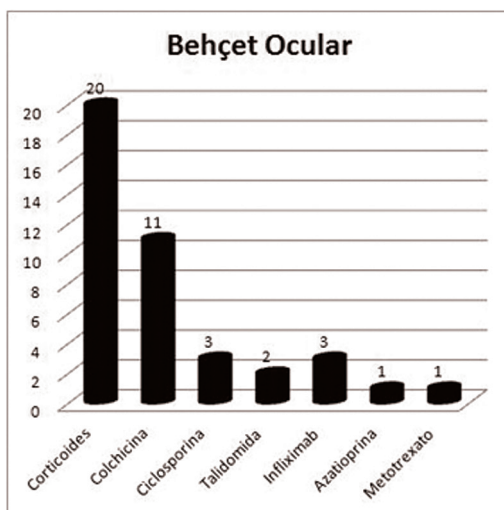


Figura 4- Fármacos utilizados no Behçet Ocular no Centro Hospitalar do Porto (Consulta Externa de Doenças Auto-Imunes)

FIGURA 4 FÁRMACOS UTILIZADOS NO BEHÇET OCULAR NO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (CONSULTA EXTERNA DE DOENÇAS AUTO-IMUNES)

tratamento da DB^{10,11}, mas é reconhecido que apenas são baseadas na evidência dos resultados na DB mucocutânea e articular. As recomendações para o Vasculobehçet, para o Neurobehçet e para a DB gastrointestinal, resultam habitualmente de estudos não controlados ou observacionais⁷. Doentes jovens do sexo masculino tendem a ter formas mais graves da doença, com atingimento vascular, ocular, gastrointestinal ou neurológico⁵. O tratamento destes doentes depende da gravidade do envolvimento de órgão em causa. Embora existam alguns autores que recomendem terapêutica profilática nestes doentes, como é o caso da azatioprina nas uveítes⁵, as recomendações da EULAR (the European League Against Rheumatism) não contemplam a terapêutica de prevenção por considerarem haver poucos estudos que comprovem a sua eficácia¹⁰.

BEHÇET MUCOCUTÂNEO

A aftose oral recorrente está presente em cerca de 25% da população geral¹¹. Dado que não há teste laboratorial confirmatório de DB, devemos resistir à tentação de colocar esse diagnóstico como provável, apenas presença de aftas orais. O diâmetro (>1 cm: aftas major), a localização (palato, mucosa jugal, lábios) e o tempo prolongado para a cura, associando-se a lesões de pele (eritema nodoso, pseudofoliculite) e artralhas, devem fazer lembrar a DB¹². As aftas orais estão presentes em 98% dos casos, sendo no entanto na maioria das vezes minor (dimensões < 1 cm) e as aftas genitais em 65%⁴. O diagnóstico diferencial deve fazer-se com o pênfigo mucocutâneo, o lichen planus oral, o herpes oro-genital, o Lupus, a Doença Inflamatória do Intestino e as Aftas orais

Recidivantes¹². A pseudofoliculite e o eritema nodoso deve levar-nos a considerar a infeção estreptocócica e a sarcoidose, entre outras causas.

O tratamento visa o controle da dor, o abreviar do episódio inflamatório e a redução de recorrências. A terapêutica tópica com corticoides (Triamcinolona, Dexametasona) melhora os dois primeiros objectivos, mas o alargamento do período intercrises só é conseguido com a terapêutica sistémica, começando por Colchicina (1 a 2 mg/dia) e/ou Dapsona, a que pode associar-se corticoides orais se necessário (máximo de 10 mg/dia). Nos casos resistentes e graves, pode usar-se a Talidomida (50 mg/dia)¹² ou a Azatioprina (1 mg/kg/dia)⁵. Em 3ª linha, temos experiência e há resultados positivos esparsos publicados do uso em associação com a Pentoxifilina (600 mg/dia). Nos Behçet's mucocutâneos graves, causador de grande sofrimento dos doentes, os anticorpos monoclonais anti-TNF (Infliximab e Adalimumab)⁵ têm demonstrado grande eficácia, também por nós comprovada.

BEHÇET OCULAR

Há muitas formas de repercussão da DB no olho, sendo a uveíte posterior a mais frequente⁴. A uveíte, a trombose vascular, a nevrite óptica ou a retinite podem não ser DB, mas sim uveíte primária, Espondiloartropatia, Síndrome de Reiter, Lupus ou Síndrome Antifosfolípido. Até há alguns anos, o prognóstico era mau, com cegueira em 25 a 30% dos casos. Mercê das novas terapêuticas disponíveis e do "follow-up" protocolado dos doentes por uma equipa de Internistas e Oftalmologistas, a perda visual caiu para os 2%.

Os esteroides tópicos (uveíte anterior) ou sistêmicos (em dose alta oral num período curto) são a base do tratamento anti-inflamatório⁴. Quando não há resposta completa, a nossa prática atual é o uso de Ciclosporina oral (3 mg/kg/dia), que deverá manter-se, após a resolução da uveíte, em dose reduzida por um período nunca inferior a 12 meses. Há outros grupos que preferem a Azatioprina (2,5 mg/kg/dia) ou o Metotrexato (7,5 – 20 mg/semana)⁴.

Na uveíte refratária com risco de cegueira, há vários relatos da obtenção de bons resultados com Interferon¹³ (3 milhões/dia x 14 dias seguido de 3 milhões 3x/semana por 2 anos), embora não tenhamos experiência deste fármaco, nesta indicação. De facto, temos optado nestas situações por anti-TNF's (Infliximab ou Adalimumab), com grande sucesso e grande rapidez de acção⁵. Na literatura também há alguns casos de tratamento eficaz da uveíte grave com Rituximab (1000 mg IV 2x 0-15 dias) e Mico-fenolato de Mofetil⁵.

VASCULOBEHÇET

A trombose venosa ocorre em 30% dos casos de DB⁴, podendo atingir veias de grande calibre (ileofemoral, veia cava superior, veia cava inferior) ou locais pouco comuns (trombose dos seios venosos – hipertensão intracraniana, veias suprahepáticas – Síndrome de Budd-Chiari).

Apesar de controverso, tal como muitos outros autores, nós hipocoagulamos os doentes com trombose venosa na fase aguda⁴ e decidimos caso a caso a sua manutenção, de acordo com o controle obtido.

O envolvimento arterial só é clinicamente evidente em 5% dos doentes com DB, podendo envolver as artérias pulmonares (maior gravidade), renais, periféricas ou a aorta. A cirurgia é mandatória, com colocação de endopróteses, embora haja o risco de recidiva. A cirurgia deve ser ponderada dependendo da localização da lesão: nos aneurismas periféricos é prática corrente a correção cirúrgica com colocação de endopróteses, embora haja o risco de recidiva (aproximadamente 30%)⁶ enquanto que no aneurisma da artéria pulmonar a cirurgia acarreta grande risco de mortalidade e recidiva¹⁴. Nestes deve ser tentada a terapêutica com ciclofosfamida ou anti-TNF ficando a cirurgia ou a embolização como alternativas, sempre associadas à terapêutica com corticoides e imunossupressores (Ciclofosfamida IV 500 mg/m²/mês x6). A hipocoagulação está contraindicada^{5,8}. O Infliximab pode ser uma alternativa válida à Ciclofosfamida⁵.

NEUROBEHÇET

Na nossa série de DB, 28/139 (20, 14%) podem classificar-se como Neurobehçet (NB) e dois doentes faleceram. De facto, o envolvimento vascular e Neurológico são as principais causas de morte na DB¹⁵. As manifestações de NB podem confundir-se com Vasculite sistémica ou cerebral, Sarcoidose, Esclerose Múltipla ou Síndrome Antifosfolípido.

A doença parenquimatosa representa cerca de 80% dos NB's, correspondendo a uma vasculite de pequenos vasos, que atinge o tronco cerebral (51%), hemisférios cerebrais (15%) ou a medula espinal (14%)¹⁵. As lesões de NB não parenquimatosas correspondem à trombose venosa cerebral e aos aneurismas⁴.

Há quem adopte, nos casos graves de NB, fazer terapêutica com bólus IV de metilprednisolona (MP), seguido de Corticoterapia oral e Azatioprina⁵, mas esta não é a nossa prática mais frequente. Habitualmente fazemos bólus de MP (1g x 3dias), seguidos de corticoide oral (1-2 mg/kg/dia) e pulsos mensais de Ciclofosfamida IV (1g/m² x6)¹⁵. Esta terapêutica deve ser dada precocemente, para obtenção de uma resposta sustentada, com um mínimo de sequelas.

Os anti-TNF's (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) têm sido usados com sucesso no NB grave, em alternativa à Ciclofosfamida, nos casos de resistência, contraindicação ou intolerância^{5,7}. Na nossa casuística temos um caso de meningorradiculite grave por DB, que se apresentou com uma paraparesia e descontrolo esfinteriano e RMN medular “assustadora”, que teve total recuperação clínica e imagiológica após 3 administrações de Infliximab.

É curioso notar que a ciclosporina, tão útil na uveíte grave, está contraindicada no NB parenquimatoso, dado que o pode agravar¹⁰. De referir que na nossa casuística de NB há 5 doentes que fizeram ciclosporina (figura 3), pois eram NB's não parenquimatosos.

BEHÇET GASTROINTESTINAL

O Behçet Gastrointestinal (GI) apenas se verificou em 9% (n=12) dos nossos doentes, mas um doente faleceu por complicações decorrente de uma perfuração do cólon. A clínica é indistinguível das Doenças Inflamatórias do Intestino (DII), podendo atingir qualquer área GI, mas predomina na região ileocecal. A histologia é semelhante às úlceras de Doença de Crohn, mas sem granulomas⁴.

Vários estudos observacionais comprovaram a eficácia do Infliximab no controle de DBGI retal

que não é conseguido apenas com corticoides e/ou Sulfassalazina⁵.

Num artigo referente a um caso muito grave de DBGI, foi tentado com sucesso o transplante autólogo da medula¹⁶.

CARDIOBEHÇET (CB)

A prevalência do CB no conjunto de DB é inferior a 10%, embora haja grandes diferenças nas séries publicadas, e apesar do recurso a novas terapêuticas (angioplastia com colocação de “stents”, imunoterapia), o prognóstico continua reservado¹⁷. As lesões cardíacas incluem a pericardite e trombose (19,2%), o enfarte do miocárdio (17,3%), a fibrose endomiocárdica (7,7%) e o aneurisma do miocárdio (1,9%)¹⁷. Os doentes com CB são habitualmente homens com mais lesões arteriais e venosas. Na terapêutica inclui-se a Colchicina, a hipocoagulação e imunoterapia, parecendo haver vantagens no uso dos novos anticoagulantes orais (inibidores do Factor X-a ou da trombina) em relação à heparina ou aos inibidores da vitamina K¹⁷. A angioplastia percutânea com a colocação de “stent” endovascular é uma técnica usada com êxito, muitas vezes precedida de administração de fármacos imunossupressores convencionais⁶. O uso de bloqueadores do TNF representa um grande avanço na terapêutica da DB grave e re-

sistente, mas é menos claro o seu benefício em caso de trombose, dado o seu conhecido potencial pró-trombótico¹⁷. No entanto, há dois casos publicados de sucesso, associando a colocação de um “stent” endovascular à terapêutica com Infiximab¹⁷. De facto, o Infiximab melhora a disfunção do endotélio e suprime a inflamação a esse nível, o que parece ser partilhado pelo Adalimumab. No entanto, nem o Etanercept, nem o Rituximab, demonstraram ter efeito idêntico nos aneurismas da DB.

CONCLUSÕES – NOTAS A RETER

O espectro de gravidade da Doença de Behçet é muito largo. Pode ser uma doença de comportamento benigno, quando atinge apenas a pele e as mucosas, embora mesmo neste caso o médico deva valorizar as queixas, que não põem a vida em perigo, mas comprometem a qualidade de vida do doente.

Quando a DB envolve um órgão específico, a morte pode ocorrer e, se o tratamento não é precoce e eficaz, há que temer sequelas graves e irreversíveis.

Apesar do resultado dos mecanismos fisiopatológicos parecer ser o mesmo em todas as manifestações clínicas da DB (Vasculite sistémica neutrofílica), a experiência dos estudos observacionais indica que os fármacos a utilizar dependem, em absoluto, do tipo de DB com que nos defrontamos.

REFERÊNCIAS

1. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadjji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *International journal of rheumatic diseases* 2010; 13(3): 246-52.
2. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65(3): 399-402.
3. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *The New England journal of medicine* 1990; 322(5):281-85.
4. Saadoun D, Wechsler B. Behcet's disease. *Orphanet journal of rare diseases* 2012; 7:20.
5. Alpsoy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behcet's Disease. *Pathology research international* 2012.
6. Owlia MB, Mehrpoor G. Behcet's Disease: New Concepts in Cardiovascular Involvements and Future Direction for Treatment. *ISRN pharmacology* 2012.
7. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behcet's disease. *Yonsei medical journal* 2012; 53(1):35-42.
8. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 28(3):338-47.
9. Seyahi E, Yurdakul S. Behcet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2011; 3(1).
10. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(12):1656-62.
11. Hamuryudan V, Kotter I. Medical Management of Behcet's Syndrome. In: Yazici Y, Yazici H, editors. *Behcet's Syndrome*. 1st ed. New York Springer; 2010. p.317-38.
12. Liang MW, Neoh CY. Oral aphthosis: management gaps and recent advances. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2012; 41(10):463-470.
13. Akova Y, Güngör S. Ocular Involvement in Behcet's Disease. In: Khatami M, editor. *Inflammation, Chronic Diseases and Cancer Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases*. Intech; 2012. p. 402-03.
14. Kim WH, Choi D, Kim JS, Ko YG, Jang Y, Shim WH. Effectiveness and safety of endovascular aneurysm treatment in patients with vasculo-Behcet disease. *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 2009; 16(5):631-36.
15. Nunez-Sotelo CM, Gutierrez-Gonzalez LA, Rodriguez MA. Rapid, complete and sustained response to corticosteroids and pulse cyclophosphamide therapy in a patient with behcet and central nervous disease. *Maedica* 2012; 7(4):348-51.
16. Rossi G, Moretta A, Locatelli F. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe/refractory intestinal Behcet disease. *Blood* 2004; 103(2):748-50.
17. Cocco G, Jerie P. A Review. Cardiac Pathology and Modern Therapeutic Approach in Behcet Disease. *Cardiology journal* 2014.

CORRESPONDÊNCIA:

JOÃO ARAÚJO CORREIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, HOSPITAL DE SANTO ANTÓNIO
CENTRO HOSPITALAR DO PORTO, 4099-001 PORTO
JOAOACORR@GMAIL.COM